Ueber einige substituierte

Phenacylverbindungen

und die

Einwirkung von Chloracetylchlorid auf Acetdiphenylamin und Acettetrahydrochinolin.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Grossherzoglichen Landes-Universität zu Rostock

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Udo Klünder

Diplom-Chemiker

aus

Gleschendorf i. Oldbg.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock.

Carl Hinstorffs Buchdruckerei.

1900.

Ref.: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Alle organischen Halogenverbindungen sind durch ihre mehr oder minder leichte Zersetzlichkeit charakterisiert. Nach dem Grade der Zersetzung d. h. Wegnahme resp. Ersatz des Halogenatoms durch einwertige Radikale unterscheiden wir drei Gruppen nämlich:

1. die Halogenderivate der Benzolkohlenwasserstoffe, welche ihr Halogenatom sehr fest halten.
2. die Halogenderivate der Fettkohlenwasserstoffe, deren Chlor-, resp. Brom- oder Jodatom durch Einwirkung von Alkalien, Ammoniak, Kaliumsulfhydrat, Cyankalium gegen Hydroxyl, Amid, Sulfhydrat vertauscht werden kann.
3. Säurechloride der Fett- und aromatischen Reihe, bei welchen das Halogenatom locker gebunden ist; denn schon kaltes, schneller warmes Wasser führen sie in Säuren zurück.

Während die Halogenverbindungen der aromatischen Reihe ihr Halogenatom so fest halten; dass es nur durch Schmelzen mit Alkalien zu ersetzen ist, so giebt es doch gewisse Substituenten, welche imstande sind, das oder die Halogenatome bedeutend zu lockern. Dieser Einfluss macht

sich z. B. in folgender Weise geltend: Führt man in die Halogenderivate der Benzolkohlenwasserstoffe beispielsweise die Nitrogruppe ein, so nimmt die Zersetzlichkeit mit dem Eintritt der Nitrogruppen zu, so dass das leicht zu erhaltende Trinitrochlorbenzol sein Chloratom infolge des acidificierenden Einflusses der Nitrogruppen so leicht abgiebt, wie ein Säurechlorid, worauf auch der Name für diese Verbindung „Pikrylchlorid" zurückzuführen ist. Durch die Nitrogruppen wirken die sonst sehr beständigen aromatischen Halogenderivate der Benzolkohlenwasserstoffe wie Säurechloride und stellen gewissermassen dadurch den Uebergang zu diesen her.

Diesem entgegen steht die eigentümliche Eigenschaft des Chlorids der von Victor Meyer näher untersuchten Trinitrobenzoësäure.[1] Das Chlorid dieser symmetrischen Säure ist nämlich entgegen der Eigenschaft der aromatischen Säurechloride fast garnicht mit Wasser reaktionsfähig, so dass es sogar möglich ist, diesen Körper, ohne dass er Zersetzung erleidet, mit Wasser auszuwaschen und zu reinigen. Nach der eben besprochenen Eigenschaft des Trinitrochlorbenzols oder Pikrylchlorids wäre zu erwarten, dass das Trinitrobenzoylchlorid noch viel leichter mit Wasser reagiert, als das Benzoylchlorid. Allein die Einführung der drei Nitrogruppen hat hier die Wirkung, dem Chlor eine so feste Bindung zu erteilen, dass der Körper überhaupt nur sehr schwer als Säurechlorid erkennbar ist und mit Wasser selbst in der Wärme nur schwach reagiert, eine Eigenschaft, welche er mit dem

---

[1]) V. Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, 1588 u. 3154. J. Nerking, Dissertation Heidelberg 1895.

Chlorid der Tribrombenzoesäure teilt. Dieses Chlorid soll sogar beim Kochen mit Alkohol nicht verändert werden.[1]

Bei den Halogenderivaten der Fettkohlenwasserstoffe[2] scheinen tertiäre Verbindungen besser als sekundäre und diese leichter als primäre mit Wasser zu reagieren; so erhält man schon beim Schütteln des tertiären Amyljodürs mit kaltem Wasser quantitativ den Amylalkohol:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!C\,J + H\,OH = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!C - OH + HJ.$$

Schwieriger und erst bei längerem, mehrstündigem Kochen mit viel Wasser unter Druck gelangt man zum Isopropylalkohol aus dem entsprechenden Jodid:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH\,J + H\,OH = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH\,(OH) + HJ,$$

während die Umsetzung primärer Verbindungen, wie z. B. Isobutyljodid noch träger verläuft im Sinne folgender Gleichung:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH - CH_2\,J + H\,OH = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH - CH_2(OH) + HJ$$

Es setzen sich indessen auch die primären Halogenderivate bisweilen leicht um, besonders wenn man behufs Beförderung der Einwirkung dem Wasser noch ein Oxyd, Hydroxyd oder Carbonat z. B. Silberoxyd, Bleihydroxyd, Barythydrat, Kalium- oder Natriumcarbonat zusetzt. Die Reaktion vollzieht sich dann nach folgenden Gleichungen:

$$2C_6H_5CH_2Cl + K_2CO_3 + H_2O = 2C_6H_5CH_2OH + 2KCl + CO_2$$

und

$$CH_2\,Cl\,COOH + KOH = CH_2\,(OH)\,COOH + KCl.$$

---

[1]) Sudborough. Ber. d. deutschen chem. Ges. 27, 513.

[2]) Lellmann, Principien der organischen Synthese.

Die Zugabe eines Oxyds ist bei primären Halogenverbindungen nicht notwendig, wenn man Anilin darauf einwirken lässt. So giebt Methyljodid und Anilin unter bedeutender Wärmeentwicklung Mono- und Dimethylanilin.

Was nun die letzte der beiden oben erwähnten Reaktionen, die Einwirkung von Wasser und Hydroxyden auf halogensubstituierte Carbonsäuren der Fettreihe anlangt, so ist festgestellt worden, dass die Stellung des Halogenatoms zur Carboxylgruppe von wesentlichem Einfluss auf den Verlauf der Reaktion ist.

Das Chlor in der α-Stellung wird bei der Einwirkung von Basen durch die Hydroxylgruppe substituiert z. B. $CH_3CH.Cl.COOH + KOH = CH_3CH(OH)COOH + KCl$, während die β-Chlorcarbonsäuren durch Abspaltung von Salzsäure in eine ungesättigte Verbindung übergeht:

$$CH_2ClCH_2COOH = CH_2:CH.COOH + HCl.$$

Mit dieser Erscheinung, steht die Thatsache, das α-Chlorpropionsäure unzersetzt siedet, die isomere β-Säure hingegen dabei z. T. in Akrylsäure zerfällt, in engem Zusammenhange.

Analog den Halogenderivaten der Benzolkohlenwasserstoffe, welche durch den Eintritt sauerstoffhaltiger Radikale zersetzlich werden, wäre anzunehmen, dass sich die Halogenderivate der Fettkohlenwasserstoffe auch so verhalten. Dies ist thatsächlich der Fall; denn nach C. Michaelsen und Lippmann[1] liefert Monochloressigsäure mit Anilin zusammengebracht schon in der Kälte Phenylglycin, gleich wie bei Einwirkung von Methylbromid und Anilin unter hoher Temperaturerzeugung.

[1]) C. Michaelsen u. Lippmann, Ann. d. Chem. u. Pharm. 139. 235.

Sehr leicht wird in fast allen Fällen das Halogenatom der Säurechloride, -bromide oder -jodide der Fett- und aromatischen Reihe gegen Hydroxyl ausgetauscht. Derartige Verbindungen setzen sich schon mit kaltem Wasser in Halogenwasserstoff und die entsprechenden Carbonsäuren nach folgenden Gleichungen um:

$$C_6H_5CO\boxed{Cl + H}OH = C_6H_5COOH + HCl$$

und

$$CH_3CO\boxed{Cl + H}OH = CH_3COOH + HCl.$$

Tritt nun in die Säurehalogenide noch ein Halogenatom entweder in den aromatischen oder aliphatischen Rest ein, so zeigt sich dieses „alkoholische" Chloratom weniger reaktionsfähig, als das der Carboxylgruppe. Dies giebt sich in dem Verhalten der gechlorten Säurechloride gegen Wasser, wie folgt, zu erkennen:

$$CH_2ClCO\boxed{Cl + H}OH = CH_2ClCOOH + HCl.$$

Auch mit Anilin reagiert das Chloracetylchlorid ganz analog, indem es sehr leicht Monochloracetanilid[1] bildet. Die Reaktion geht so heftig vor sich, dass stark mit Eis gekühlt werden muss:

$$CH_2ClCO\boxed{Cl + H}NHC_6H_5 = C_6H_5NH.COCH_2Cl + HCl$$

In den halogenisierten Ketonen, z. B. Phenacylbromid, stammt das Halogenatom aus der gebromten Säure. Es muss das Bromacetophenon daher, wenn der Phenylrest keinen störenden Einfluss ausübt, reagieren wie Chloressigsäure. Diese Annahme ist richtig; denn mit Aminen reagiert es, wie jene, schon bei gewöhnlicher Temperatur sehr energisch und stimmt darin auch mit dem Verhalten

[1]) Paul J. Meyer, Ber. d. deutschen chem. Ges. 8. 1153.

des Halogenalkyls, wie Methyljodid und -bromid, gegen Anilin überein. Beim Zusammenschütten dieser beiden Körper tritt nämlich sofort eine so starke Erwärmung ein, dass die Flüssigkeit ins Sieden gerät.

Treten bei dieser Reaktion der Halogenketonverbindungen auf Amine Substituenten, zunächst in das Amin, ein, so ändert sich die Reaktionsfähigkeit des Halogenketons zum substituierten Amin umsomehr, je elektropositiver der Substitut ist, wie im experimentellen Teil beschrieben ist.

Der Eintritt der Methyl-, Methoxyl- und Aethoxylgruppe in das Anilin hat in o- und p-Stellung keinen Einfluss auf die Reaktion. Enthalten die Amine als Substituent die Acetylgruppe und zwar in p-Stellung, so reagieren sie mit Halogenketonen nicht so glatt wie Anilin. Die Reaktion muss dann durch Kochen verdünnter Lösungen der Einwirkungsprodukte durchgeführt werden und giebt mittelmässige Ausbeuten. Weit störender wirken die Nitrogruppen und zwar verschieden, je nach dem wieviel und in welchen Rest, ob Amin- oder Phenacylrest sie eintreten. Tritt die Nitrogruppe zunächst in den Phenetidin- resp. Anisidinrest ein, so nimmt die Reaktion an Lebhaftigkeit sehr ab. Ein nitrosubstituiertes Keton z. B. Nitrophenacylbromid, wirkt nicht so störend bei der Kondensation mit Aminen. Wenn beide Reagentien nitriert sind z. B. Nitro-Amine und nitrierte Halogenketone auf einander wirken, ist die Ausbeute nur sehr gering.

Diese Halogenketonverbindungen sind der Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen.

W. Staedel und L. Rügheimer[1] waren die ersten, welche das Verhalten dieser Halogenverbindungen der gemischten Ketone gegen aromatische Amine untersuchten. Diese Chemiker liessen Chloracetylbenzol, Möhlau[2],[3], Bischler[4], Kunckell[5], Lellmann und Donner[6] dagegen Bromacetophenon auf Ammoniak, primäre, sekundäre und tertiäre Amine einwirken und fanden übereinstimmend, dass die Reaktion je nach der Temperatur in zwei Phasen verlaufen kann. Einerseits wird der Wasserstoff des Amidrestes ersetzt, für welche Verbindungen Staedel den Namen „Phenacylverbindungen" eingeführt hat, indem er die einwertige Gruppe — $C_6H_5CO\,CH_2$ — „Phenacyl" nannte, andrerseits trat das Carbonylsauerstoffatom mit den beiden Wasserstoffatomen der Amidgruppe aus und es entstanden Indolderivate. Die Reaktion verlief im Sinne folgender Gleichungen:

I. $C_6H_5CO\,CH_2Br + 2\,C_6H_5NH_2 =$
$C_6H_5CO\,CH_2 - NH.C_6H_5 + C_6H_5NH_2 . HBr.$
Phenacyl-Anilin.

IIa. $C_6H_5CO\,CH_2 - NH . C_6H_5 + C_6H_5NH_2 =$
$C_6H_5C = CH - NH . C_6H_5 + H_2O.$
$|$
$NH . C_6H_5$

b. $C_6H_5 - C = CH - NH . C_6H_5$
$|$ $=$
$NH - C_6H_5$

$C_6H_5 - C = CH$
$|$ $|$ $+ C_6H_5NH_2$
$NH - C_6H_4$
α-Phenylindol.

---

[1]) Ber. d. deutschen chem. Ges. 9. 563 und 1758.
[2]) „ „ „ „ „ 14. 171.
[3]) „ „ „ „ „ 15. 2464.
[4]) „ „ „ „ „ 25. 2860.
[5]) „ „ „ „ „ 30. 573.
[6]) „ „ „ „ „ 23. 168.

Die erste Reaktion, nämlich die Bildung von Phenacylverbindungen führte ich anfangs aus, indem ich bei meiner Diplomarbeit auf Veranlassung des Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. W. Staedel in Darmstadt Bromacetophenon oder Phenacylbromid auf o- und p-amidierte Phenolaethyl- und -methyläther einwirken liess.

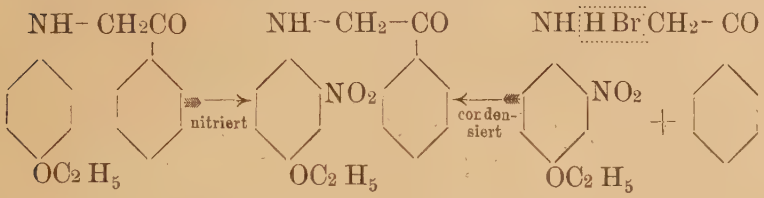
Kunckell[1] stellte gleichzeitig und unabhängig von mir eine dieser Verbindungen, das Phenacyl-p-Phenetidin, dar und fand, dass sich dieselbe leicht nitrieren liess. Er nahm an, dass in der erhaltenen Verbindung die Nitrogruppe in die o-Stellung zur Amidgruppe des p-Phenetidins eingetreten sei, welchen Verlauf der Reaktion er daraus schloss, dass beim Nitrieren von Phenacetin unter denselben Nitrierungsbedingungen besonders leicht gerade dasjenige Nitrophenacetin zu erhalten ist, welches die Nitrogruppe in o-Stellung zur Acetamidgruppe enthält.

Auf Veranlassung des Herrn Dr. Kunckell untersuchte ich verschiedene Nitroderivate der Phenacylverbindungen des o- und p-Anisidins und Phenetidins, bestimmte die Bedingungen, unter welchen die Reaktion bei Eintritt von Substituenten verläuft und stellte im Verlaufe der Arbeiten die folgenden Constitutionsbeweise fest.

Um die Stellung der Nitrogruppe in dem durch Einwirkung von Salpetersäure auf Phenacyl-p-Phenetidin erhaltenen Mononitroprodukte zu beweisen, liess ich Phenacylbromid auf Nitro-Phenetidin einwirken und erhielt dasselbe Produkt, wie vorher. Also ist bewiesen, dass die Nitrogruppe unter diesen Bedingungen beim Nitrieren des Phenacyl-p-Phenetidins in den Phenetidinrest und zwar

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 30, 573.

in die o-Stellung zur Amidogruppe tritt. Folgende Strukturformeln erläutern den Vorgang:



Durch weitere Einwirkung von conzentrierter Salpetersäure auf das Phenacyl-p-Phenetidin erhielt ich auch eine Dinitroverbindung, deren Nitrogruppen sich beide in dem Phenetidinrest befinden, was ich, wie folgt, beweisen konnte:

Liess ich statt Phenacylbromid das m-Nitro-Phenacylbromid auf o-Nitro-p-Phenetidin einwirken, so erhielt ich ein anderes Dinitroprodukt, wie das durch Nitrieren von Phenacyl-p-Phenetidin entstehende Dinitroderivat. Dass diese beiden Körper nicht identisch sein konnten, liess sich auch schon daraus vermuten, dass die Einführung der Nitrogruppe in den Phenacylrest, wie beim Bromacetophenon, nur mit rauchender Salpetersäure gelingt, während das Phenacyl-dinitro-p-Phenetidin durch Einwirkung von gewöhnlicher conzentrierter Salpetersäure auf das Phenacyl-p-Phenetidin entsteht. Es ist nicht wahrscheinlich, dass durch Einwirkung dieser starken Salpetersäure auf die Phenacylverbindung, wenn überhaupt eine Nitrogruppe in den Phenacylrest treten sollte, eine andere Stellung erhalten würde, wie dies bei der Darstellung des Nitrobromacetophenons der Fall ist.

Längst bekannt und bewiesen ist durch viele Versuche,[1] dass durch Einwirkung von halogensubstituierten

[1]) D. R. P. Nr. 105 199.

Säurechloriden auf Acetanilid und andere Acetderivate der primären Amine in Gegenwart von Aluminiumchlorid nach der Friedel-Crafts'schen Reaktion ein Chloracidylamin[1] entsteht.

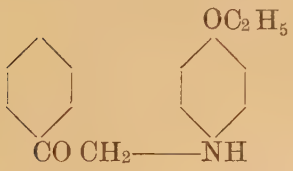
Im Anschluss an die Arbeit über Phenacylverbindungen und deren Nitroderivate untersuchte ich auf Anregung des Herrn Dr. Kunckell die Einwirkung des Chloracetylchlorids auf sekundäre Amine, wie Acettetrahydrochinolin und Acetdiphenylamin, und stellte fest, dass diese Reaktion nicht nur bei primären Aminen, sondern auch bei sekundären anwendbar sei. Allerdings erhielt ich hierbei stets nur Monochloracetylderivate, obwohl, da zwei Kerne vorhanden sind, in jeden derselben eine Chloracetylgruppe hätte treten können.

Im folgenden erlaube ich mir die Resultate dieser Arbeiten nacheinander mitzuteilen.

[1]) G. Treutler, Dissertation Rostock. 1900.

Experimenteller Teil.

Phenacyl-p-Phenetidin.



13,70 gr p-Phenetidin[1] brachte ich mit 10 gr Phenacylbromid zusammen. Das letztere löste sich allmählich auf, wobei zunächst eine bedeutende Abkühlung der Flüssigkeit zu bemerken war. Bald erwärmte sich die Menge jedoch und färbte sich tiefgelb. Die Temperatur steigerte sich mehr und mehr und hatte ihr Maximum erreicht, sobald alles Phenacylbromid gelöst war. Vorteilhaft ist es, mit Eis zu kühlen. Die Masse erstarrte bald zu einem Brei von Krystallen und wurde nach einiger Zeit mit Wasser übergossen und ordentlich durchgeknetet, damit alles bromwasserstoffsaure Phenetidin sich löste. Wie ich constatierte, ist es sehr angebracht, mit salzsäurehaltigem Wasser aus-

[1]) Ich bestimmte den Siedepunkt und fand 253° C, während im Chemikerkalender von Biedermann 247—248° C angegeben ist.

zuwaschen, um das nicht in Reaktion getretene Phenedtin zu entfernen; denn das letztere verringert die Ausbeute sehr, da das Produkt öfter aus Alkohol umkrystallisiert werden muss. Aus diesem Lösungsmittel erhielt ich den Körper in langen seideglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkte 103°. Er ist in Alkohol und Aether leicht löslich; nach längerem Aufbewahren wird er dunkler gefärbt und verflüssigt sich zum Teil.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

I. 0,2532 g Substanz gaben 0,6991 g CO_2 und 0,1512 g H_2O

II. 0,2400 g „ „ 0,6619 g CO_2 und 0,1570 g H_2O

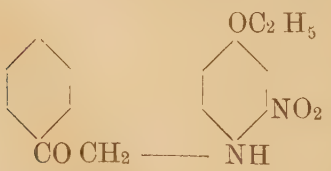
Stickstoffbestimmung:

I. 0,5381 g Substanz lieferten 28,5 cc N bei 20° C und 744,5 mm Druck

II. 0,3867 g Substanz lieferten 21,3 cc N bei 20,5° C und 744,7 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:	
für $C_{16}H_{17}NO_2$	I	II.
C: 75,29 %	75,31 %	75,21 %
H: 6,66 „	6,63 „	7,23 „
N: 5,50 „	5,90 „	6,13 „

Phenacyl-Nitro-p-Phenetidin.



Phenacyl-p-Phenetidin löste ich in einer ziemlich grossen Menge Aether (0,725) und gab tropfenweise starke

Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1,41) zu. Hierbei erwärmte sich die Lösung sehr stark und musste, um Verharzung zu vermeiden, mit Eis gekühlt werden. Das Ende der Reaktion ist an der Färbung der Flüssigkeit zu erkennen, welche aus gelb in tiefrot übergeht. Goss ich dann das Reaktionsgemisch in eine grosse Porzellanschale, die zur Hälfte mit Wasser angefüllt war, so schied sich beim Verdunsten des Aethers ein Körper aus, welcher intensiv rot gefärbt war. Das Eingiessen in Wasser hat den Zweck, die Salpetersäure zu verdünnen, so dass keine Zersetzungsprodukte mehr entstehen können. Einmal ist es auch vorgekommen, dass sich das Nitroderivat schon aus der ätherischen Lösung in Form kleiner Krystalle ausschied, ehe dieselbe in Wasser gegossen war. Aus Alkohol oder Aether umkrystallisiert erhielt ich das Phenacyl-Nitro-p-Phenetidin in feinen glänzenden roten Nadeln, welche bei 149—150° schmolzen. In Alkohol und Aether ist dasselbe schwer, in Chloroform und Benzol leicht löslich, während es in Wasser fast unlöslich ist.

Analyse.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,1925 g Substanz gaben 0,4534 g CO_2 und 0,1005 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

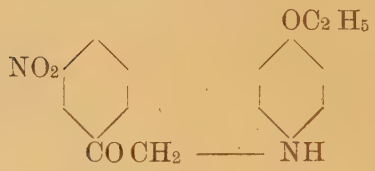
0,2560 g Substanz lieferten 19,5 cc N bei 13,5 C und 760 mm Druck.

Berechnet: für $C_{16}H_{16}N_2O_4$	Gefunden:
C = 64,00 %	64,23 %
H = 5,33 %	5,80 %
N = 9,33 %	9,11 %

Die Nitrogruppe hätte nun sowohl in den Ring des Phenetidins, als auch in den Phenylrest des Phenacyls eingetreten sein können. Die Stellung der Nitrogruppe bewies ich nun wie folgt:

Einmal stellte ich mir das

m-Nitro-Phenacyl-p-Phenetidin.



auf folgende Weise her:

Ich nitrierte das Bromacetophenon durch Eintragen von Phenacylbromid in rauchende Salpetersäure. Auf diese Weise erhielt ich das von Hunnius[1] bereits dargestellte m-Nitrophenacylbromid, welches bei 96° schmilzt und sich aus Alkohol in hellgelben Nadeln abscheidet. Mit diesem m-Nitro-Phenacylbromid stellte ich mir durch Einwirkung auf p-Phenetidin in ganz analoger Weise, wie dies für das Phenacyl-p-Phenetidin beschrieben, einen Körper dar, welcher bei 135° schmolz und dem Phenacyl-Nitro-p-Phenetidin F. P. 149/50° C isomer ist. Jener ist leichter löslich in Alkohol und Aether als dieser und scheidet sich aus seinen Lösungsmitteln in hellroten Nadeln ab. Während bei der Darstellung des Phenacyl-p-Phenetidins die Condensationsreaktion fast quantitativ verlief, beobachtete ich hier, dass die Ausbeute bei mehreren

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 10, 2008.

Versuchen nicht mehr als 10% der theoretischen betrug. Dies ist auf die Anwesenheit der Nitrogruppe zurückzuführen.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,2114 g Substanz gaben 0,4968 g CO_2 und 0,1088 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

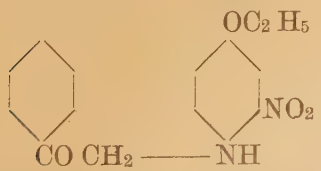
0, 2120 g Substanz lieferten 16,5 cc N bei 12° C und 755 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{16}H_{16}N_2O_4$:	
64,00% C	64,10% C
5,33 „ H	5,71 „ H
9,33 „ N	9,15 „ N.

Da die beiden bisher erhaltenen Nitrokörper nicht identisch sind, ist die Nitrogruppe in dem bei 149—150°C schmelzenden Körper bei der Nietrierung an eine andere Stelle getreten, welche ich durch den folgenden Körper beweisen konnte.

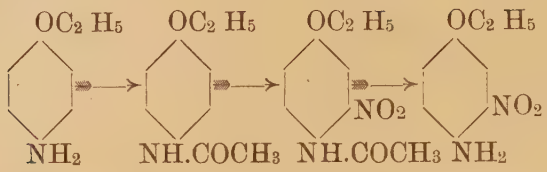
Zur Darstellung des

Phenacyl-o-Nitro-p-Phenetidins



nahm ich zur Condensation mit Bromacetophenon nicht das reine p-Phenetidin sondern das Nitro-p-Phenetidin, dessen Nitrogruppe in o Stellung zur Amidgruppe (des Phenetidins)

steht. Zu diesem gelangte ich auf Umwegen nach folgendem Schema:



Das käufliche Phenacetin (F. P. 132°), welches das Acet-p-Phenetidin darstellt und durch Einwirkung von Eisessig auf Phenetidin erhalten wird, löste ich in Aether und liess aus einem Tropftrichter in dünnem Strahle starke Salpetersäure (spez. Gew. 1,41) zufliessen. Es scheidet sich zunächst das salpetersaure Salz des Acetphenetidins aus, das sich aber bald auflöst und eine starke Erwärmung des Reaktionsgemisches herbeiführt. Es darf hierbei nicht gekühlt werden; denn in dem Falle, wo ich das that, erhielt ich sehr schlechte Ausbeute. Andrerseits darf man die Salpetersäure nicht zu schnell hinzugeben, da dann infolge der plötzlichen heftigen Reaktion die ganze Masse aus dem Gefäss herausgeschleudert wird. Giesst man die dunkelrotgefärbte, ätherische Lösung auf Wasser, so scheidet sich bald nach dem Verdunsten des Aethers das o-Nitro-acet-p-Pheneditin aus. Aus Alkohol umkrystallisiert erhielt ich es in gelben Nadeln, welche einen Schmelzpunkt von 103° C hatten. Um aus dieser Verbindung das o-Nitro-p-Phenetidin zu erhalten erhitzte ich zwecks Abspaltung der Acetylgruppe eine halbe Stunde mit verdünnter Salzsäure, goss die gelbe Lösung des salzsauren o-Nitro-p-Phenetidins in Wasser und neutralisierte mit einer konzentrierten Lösung von kohlensaurem Natrium. Es schied sich bald das reine o Nitro-p-Phenetidin in

roten Flocken aus. Diese krystallisierte ich aus Aether um und bekam schöne rote, lange Nadeln, welche bei 113 ° schmolzen.

Diesen Körper liess ich nun, um die Constitution des durch Nitrieren von Phenacyl-p-Phenetidin erhaltenen Nitroproduktes aufzuklären, auf Bromacetophenon, wie folgt, einwirken und erhielt ein vollständig mit dem ersteren übereinstimmendes Produkt:

Ich löste o-Nitro-p-Phenetidin in wenig Aether und gab dazu das ebenfalls in der eben ausreichenden Menge Aether gelöste Bromacetophenon. Es trat zunächst keine sichtbare Reaktion ein und ich erhitzte deshalb $^1/_4$ Stunde auf dem Wasserbade am Rückflusskühler. Jetzt färbte sich die vorher hellrote Flüssigkeit dunkler und wurde in Wasser gegossen, wobei sich eine harzige rotgefärbte Masse ausschied. Durch Kochen derselben mit Alkohol erhielt ich geringe Mengen des Condensationsproduktes, welches sich in roten Krystallen ausschied, die bei 149 bis 150° C schmolzen und nach der Analyse mit dem durch Nitrieren des Phenacyl-p-Phenetidins erhaltenen Körper übereinstimmten.

Aus der Art und Weise wie die Reaktion verlief, stellte ich auch hier fest, dass die Nitrogruppe sehr störend bei der Kondensation wirkte und infolgedessen die Ausbeute noch geringer war, wie bei der Darstellung des m-Nitro-Phenacyl-p-Phenetidins.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,2035 g Substanz gaben 0,4746 g CO_2 und 0,1015 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1725 g Substanz lieferten 14,0 cc N bei 13,5 ° C und 760 mm Druck.

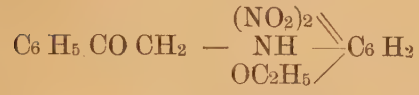
Berechnet:	Gefunden:
für $C_{16}H_{16}N_2O_4$:	
64,00 % C	63,90 % C
5,33 „ H	5,55 „ H
9,33 „ N	9,51 „ N.

Im folgenden sollen nun einige Versuche beschrieben, welche indessen fast alle zu keinem positiven Resultat führten.

Da wie weiter unten beschrieben ist, auch Dinitroverbindungen durch Nitrieren des Phenacyl-p-Phenetidins erhalten wurden, lag es nahe, Versuche darüber anzustellen, ob und wieweit die oben beschriebenen Mononitroverbindungen sich nitrieren liessen. Während die Nitrierung des m-Nitro-Phenacyl-p-Phenetidins (und des Phenacyl-o-Nitro-p-Phenetidins) einerlei ob in ätherischer Lösung ausgeführt oder durch Eintragen in concentrierte (rauchende) Salpetersäure bewirkt, stets nur harzige Massen lieferten, aus denen keine Krystalle isoliert werden konnten, ergab die Behandlung der ätherischen Lösung des Phenacyl-o-Nitro-p-Phenetidins mit einem bedeutenden Ueberschuss von starker Salpetersäure ein Harz, aus dem eine (gleiche) Mischung von Aether und Alkohol zu gleichen Teilen Spuren eines bei 167° schmelzenden Körpers, welche auf die Dinitroverbindung des Phenacyl-p-Phenetidins schliessen liessen, welch' letztere bei 165—166° C schmilzt. Eine Analyse konnte leider nicht ausgeführt werden, da trotz mehrfacher Versuche die Ausbeute zu gering war.

Wie oben bereits erwähnt wurde, erhält man das

Phenacyl-Dinitro-p-Phenetidin



durch Nietrieren des Phenacyl-p-Phenetidins in folgender Weise:

Phenacyl-p-Phenetidin trug ich in kleinen Portionen in Salpetersäure von spez. Gew. 1,41 ein. Da eine ziemlich starke Erwärmung beim jedesmaligen Eintragen stattfand, kühlte ich gut mit Eis. Die Base löste sich unter Umschütteln vollständig auf, während die Mischungsflüssigkeit eine tiefdunkelgelbe Farbe annahm. Nachdem ich alles p-Phenetidin eingetragen hatte, liess ich 1 Stunde lang stehen. Beim Eingiessen in Wasser schied sich eine dunkelrote Masse aus, die anfangs verharzt zu sein schien, allmählich aber zum Teil erstarrte. Krystallisierte ich diese Reaktionsmasse aus einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aether um, so schied sich das Dinitroderivat in feinen rötlichen Nadeln aus. Dasselbe ist in Alkohol schwer, in Aether, Benzol und Chloroform leicht löslich und schmilzt bei 165—166° C.

Analyse:

Stickstoffbestimmung:

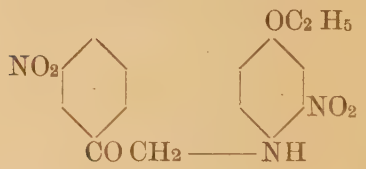
0,2140 g Substanz lieferten 22,2 cc N bei 16° C und 765 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{16}H_{15}N_3O_6$	
12,17 % N	12,04 % N.

Um nun zu beweisen, dass diese beiden Nitrogruppen in den Phenetidinrest eingetreten sind, stellte ich mir die folgende Verbindung her. Sie lieferte mir allerdings nicht den Beweis, welche Stellen die Nitrogruppen in dem Phenetidinrest besetzt haben.

Lässt man nämlich auf das oben erwähnte o-Nitro-p-Phenetidin nicht das Bromacetophenon, sondern das m Nitro-Phenacylbromid einwirken, so erhält man auch eine Dinitroverbindung nämlich das

m-Nitro-Phenacyl-o-Nitro-p-Phenetidin.



welches aber nicht identisch ist mit der vorher beschriebenen Dinitroverbindung. Es entsteht durch folgende Reaktion:

Das o-Nitro-p-Phenetidin und m-Nitrobromacetophenon werden beide in Alkohol gelöst und die Flüssigkeit 24 bis 36 Stunden gekocht. Die Ausbeute des bei 89—90° C schmelzenden Produktes ist sehr gering. Wir sehen also, dass die Kondensation mit Körpern, die jeder eine Nitrogruppe enthalten, bedeutend schwieriger vor sich geht, als bei den vorher erwähnten Verbindungen. Es ist in Alkohol und Aether schwer löslich und scheidet sich in schmutzig roten Krystallen ab.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,2355 g Substanz lieferten 0,4792 g CO_2 und 0,0984 gr H_2O.

Stickstoffbestimmung:

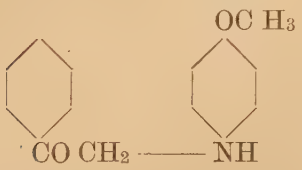
0,2275 g Substanz gaben 23,0 cc N bei 12° C und 772 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{16}H_{15}N_3O_6$	
55,65 % C	55,51 % C
4,35 „ H	4,64 „ H
12,18 „ N	12,10 „ N

Die eben beschriebenen Versuche wurden ganz analog mit dem p-Anisidin angestellt und lieferten ähnliche Resultate.

Zur Darstellung des

Phenacyl-p-Anisidins



wurden 12,3 g p-Anisidin in wenig Alkohol (96 %) gelöst und zu der Lösung 10 gr Phenacylbromid gegeben. Die Reaktion verlief genau so, wie es beim Phenacyl-p-Phenetidin beschrieben ist. Die Reaktionsmasse erstarrte bald zu einem Brei von Krystallen, welche in einem Mörser unter Zugabe von Wasser zerrieben wurden, um das bromwasserstoffsaure Salz des p-Anisidins zu entfernen. Der auf dem Saugfilter vom Wasser befreite Körper wurde mit Aether ausgewaschen, um Verunreinigungen

zu lösen und die übrigbleibende bröcklige Masse aus Alkohol umkrystallisiert. Nach einiger Zeit schied sich das Phenacyl-p-Anisidin in feinen gelben Nadeln aus, welche bei 90—91° schmolzen. Die Ausbeute ist sehr gut, ca. 70% der theoretischen.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

I. 0,1900 gr Substanz gaben 0,5199 g CO_2 und 0,1050 g H_2O

II. 0,1691 gr Substanz gaben 0,4618 g CO_2 und 0,1123 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

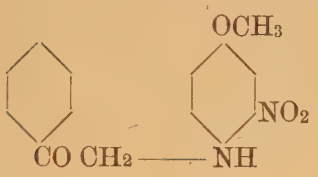
0,3338 g Substanz lieferten 18,5 cc N bei 23° C und 750 mm Druk.

Berechnet:	Gefunden:	
für $C_{15}H_{15}NO_2$:	I.	II.
74,69 % C	74,62 %	74,48 %
6,22 „ H	6,10 „	7,10 „
6,21 „ N	6,10 %	

Das Phenacyl-p-Anisidin ist in Alkohol, Benzol und Chloroform leicht löslich, in Wasser unlöslich. Beim Aufbewahren ist es beständiger als das Phenacyl-p-Phenetidin.

Salpetersäure wirkt auch auf das Phenacyl-p-Anisidin leicht ein. Auf folgende Weise gelang es mir, mit guter Ausbeute die Mononitroverbindung herzustellen.

Phenacyl-Nitro-p-Anisidin



Ich löste 5 gr Phenacyl-p-Anisidin in einem Rundkolben in ca. 100 cc Aether. Tropfenweise gab ich dann conzentrierte Salpetersäure (spez. Gew. 1,41) zu, bis das sich zunächst bildende salpetersaure Salz wieder aufgelöst war und die Flüssigkeit weinrot wurde. Nach zweistündigem Stehen goss ich die Flüssigkeit auf Wasser. So erhielt ich die Mononitroverbindung aus Alkohol umkrystallisiert in rotglänzenden Krystallen. Dieselben sind in Alkohol und Aether leicht löslich und schmelzen bei 155—156° C.

Stickstoffbestimmung:

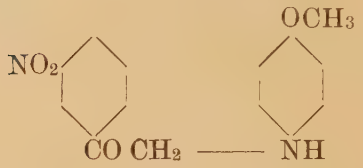
0,3110 g Substanz lieferten 27,3 cc N bei 20° C und 769 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{15}H_{14}N_2O_4$:	
9,79 %	10,00 %

Um auch hier zu beweisen, wohin die Nitrogruppe gegangen sei, ob in den Anisidin- oder Phenacylrest, stellte ich ganz analoge Versuche an, wie bei dem Phenetidin.

Zunächst stellte ich mir das

m-Nitrophenacyl-p-Anisidin.



dar, indem ich m Phenacylbromid mit p Anisidin in alkoholischer Lösung condensierte, ähnlich wie ich es bei dem m Nitro-Phenacyl-p-Phenetidin beschrieben habe. Ich erhielt einen in Aether, Alkohol und Benzol löslichen Körper von rötlicher Farbe in kleinen Krystallen, welche bei 145—146° C schmolzen. Dieser Körper stimmt also mit dem Mononitroderivate des Phenacyl-p-Anisidins nicht überein.

Stickstoffbestimmung:

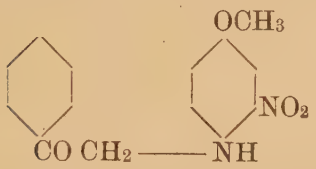
0,1615 gr Substanz lieferten 13,8 cc Stickstoff bei 16° C und 766 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{15}H_{15}N_2O_4$:	
9,79 %	9,93 %.

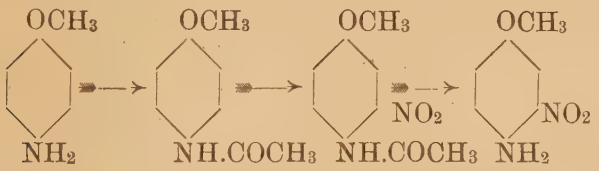
Aehnlich wie beim Phenetidin stellte ich mir auch Condensationsprodukte mit dem nitrierten Anisidin, her, welches die Nitrogruppe in o-Stellung zur Amidogruppe enthält. Durch die Identität dieser Verbindung mit der Mononitroverbindung des Phenacyl-p-Anisidins konnte ich auch hier die Stellung der Nitrogruppe beweisen. Der störende Einfluss der Nitrogruppen bei der Einwirkung des Bromacetophenons auf nitriertes Anisidin macht sich hier bedeutend mehr geltend wie beim Phenetidin,

während die Condensation des Anisidins allein mit Phenacylbromid sehr gute Ausbeuten gab. Zur Herstellung des

Phenacyl-o-Nitro-p-Anisidins



schlug ich auch hier Umwege ein. Ich stellte mir nach folgendem Schema;



aus dem bei 55° C schmelzenden p-Anisidin durch Einwirkung von Eisessig das Acetyl-p-Anisidin her, welches einen Schmelzpunkt von 127° C hatte. Aus diesem liess sich durch Einwirkung von Salpetersäure auf stark verdünnte ätherische Lösung das bei 115° C schmelzende o Nitro-p-Acetanisidin herstellen. Kochte ich diese Verbindung eine halbe Stunde mit starker Salzsäure, so konnte ich durch Sodalösung (1:1) das o Nitro-p-Anisidin in gelbroten Flocken abscheiden, welche abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Das reine o Nitro-p-Asinidin schmolz bei 123° und stellte dunkelrote Prismen des hexagonalen Systems dar. In Alkohol ist dasselbe leicht, in Aether und Benzol schwer löslich.

Um nun durch Einwirkung dieses o Nitro-p-Anisidins auf Phenacylbromid ein Condensationsprodukt mit guter Ausbeute zu erhalten, löste ich das erstere (5 g) in Alkohol und gab zu der kochenden Lösung die berechnete Menge Bromacetophenon (4 gr). Alsdann erhitzte ich eine Stunde am Rückflusskühler. Die anfangs hellrot gefärbte Flüssigkeit war wein- bis kirschrot geworden, woran am besten das Ende der Reaktion zu erkennen war. Liess ich erkalten, so schieden sich reichlich Krystalle aus. Nach der üblichen Reinigung erhielt ich auf diese Weise 1 gr des Phenacyl-o Nitro-p-Anisidins. Der Schmelzpunkt 155—156° C sowie der Analyse bestätigten die vom Phenetidin bewiesene Constitution, identisch mit dem Mononitroprodukte des Phenacyl-p-Anisidins.

Analyse:

0,4125 g Substanz lieferten 34,0 cc Stickstoff bei 18° C und 777 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{15}H_{14}N_2O_4$:	
9,79 % N	9,60 % N

Auch hier wurde eine Dinitroverbindung in folgender Weise erhalten, deren Constitution auch ganz ähnlich wie beim p-Phenetidin bewiesen werden konnte. Das

Phenacyl-dinitro-p-Anisidin

$$C_6H_5CO\,CH_2 - \begin{matrix}(NO_2)_2 \\ NH \\ OCH_3\end{matrix} \diagdown\!\!\diagup C_6H_2$$

stellte ich mir dar, indem ich 2,5 gr Phenacyl-p-Anisidin in möglichst kleinen Portionen in Salpetersäure vom

spez. Gew. 1,41 eintrug. Es wurde mit Eis gekühlt und die Flüssigkeit nach vollständigem Eintragen der Base eine Stunde sich selbst überlassen. Goss ich die anfangs helle jetzt tiefrote Flüssigkeit in Wasser, so bildete sich ein Oel, das am folgenden Tage zum grössten Teil erstarrt war. Durch öfteres Umkrystallisieren wurden sehr geringe Mengen des Dinitroproduktes rein erhalten. Dasselbe schmolz bei 163—164° C und ist in Alkohol schwer, in Aether und Benzol leicht löslich.

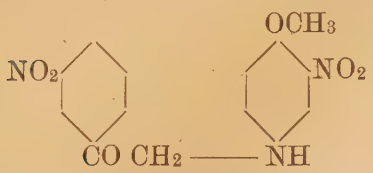
Stickstoffbestimmung:

0,0935 g Substanz lieferten 9,5 cc N bei 10° C und 751 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{15}H_{13}N_3O_6$	
12,69 % N	12,01 % N

Zum Beweise, dass die beiden Nitrogruppen im Phenetidinrest stehen, stellte ich mir analog das

m-Nitro-Phenacyl-o-Nitro-p-Anisidin



her, indem ich 5 gr o-Nitro-p-Anisidin in 20 ccm Alkohol löste und dazu eine Lösung von 4,5 gr m-Nitro-Phenacylbromid in 15 ccm Alkohol gelöst, 24 Stunden kochte. Die Reaktion ging sehr langsam vor sich. Beim Abdampfen des Alkohols blieb eine harzige Masse zurück, der nach dem Waschen mit Wasser ein Gemenge von gleichen

Teilen Benzol und Alkohol das Dinitroprodukt entzogen wurde. Aus der Lösung schieden sich Krystalle ab, welche bei 71—72° schmolzen und in Benzol und Alkohol leicht, in Aether schwer löslich waren.

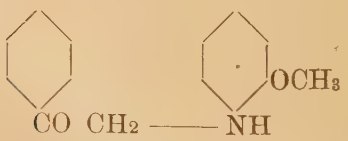
Stickstoffbestimmung:

0,1922 g Substanz lieferten 20,9 cc N bei 13,5° C und 770 mm Druck.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{15}H_{13}N_3O_6$:	
12,69 % N	12,89 % N.

Im Anschluss an die p. substituierten Phenolaethyl- und -methylaether wurden am o-Anisidin, da dasselbe leicht zugänglich ist, die Nietrierungsbedingungen studiert und festgestellt, dass die Nitrogruppe nicht in die o Stellung tritt, sondern die m Stellung zur Amidogruppe besetzt. Der Constitutionsbeweis wurde ganz analog, auch bei den Derivaten, durchgeführt.

Phenacyl-o-Anisidin



12,3 gr o-Anisidin mischte ich ohne Lösungsmittel mit 10 gr Phenacylbromid und erhielt einen in Alkohol und Aether leicht löslichen Körper, welcher aus diesen Lösungsmitteln in gelben Nadeln, zu Warzen angehäuft, sich ausschied und bei 85—86° schmolz.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmungen:

I. 0,1651 g Substanz gaben 0,4518 g CO_2 und 0,0936 g H_2O

II. 0,1753 g Substanz gaben 0,4790 g CO_2 und 0,1060 g H_2O.

Stickstoffbestimmungen:

I. 0,1881 g Substanz lieferten 10,5 cc N bei 23,5 ° C und 754 mm Druck.

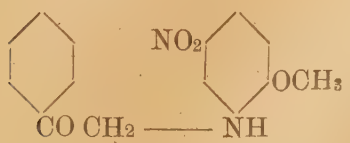
II. 0,3384 g Substanz lieferten 19,1 cc N bei 21° C und 755 mm Druck.

Berechnet für $C_{15}H_{15}NO_2$:	Gefunden: I	II
74,69 % C	74,64 %;	75,09 % C
6,22 „ H	6,30 „ ;	6,73 „ H
6,21 „ N	6,26 „ ;	6,40 „ N.

Auf o-Anisidin wirkt das Phenacylbromid ebenso leicht ein, wie p-Phenetidin und p-Anisidin. Das Nitrieren dieser Condensationsprodukte und die Condensation mit den nitrierten Körpern gelingt viel schwieriger, als bei den entsprechenden p-Verbindungen.

Durch Einwirkung von Salpetersäure auf die ätherische Lösung des Phenacyl-o-Anisidins erhielt ich das

Phenacyl-Nitro-o-Anisidin



5 gr Phenacyl-o-Anisidin brachte ich mit 50 gr Aether zur Lösung; diese versetzte ich mit soviel Salpetersäure

dass sie dunkelrot wurde. Die Reaktion ist sehr träge und erst nach Verlauf von 3 Stunden beendet. Auf diese Weise wird ein Körper erhalten, welcher bei 146° schmilzt und in Alkohol und Aether leicht löslich ist.

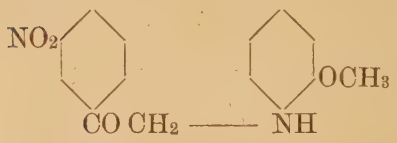
Stickstoffbestimmung:

0,1735 g Substanz lieferten 11,5 cc N bei 15° C und 760 mm Druck.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{15}H_{14}N_2O_4$:	
9,79 % N	9,21 % N.

Zum Beweis der Constitution stellte ich mir zunächst das

m-Nitro-Phenacyl-o-Anisidin



her, indem ich m-Nitrophenacylbromid auf o-Anisidin einwirken liess. Während bei den entsprechenden p-substituierten Verbindungen diese Reaktion noch glatt ging, machte diese Condensation hier Schwierigkeiten, welche bei Eintritt einer Nitrogruppe noch wuchsen. Das m-Nitrophenacyl-o-Anisidin schmilzt bei 129—130° C und ist in Alkohol und Aether löslich.

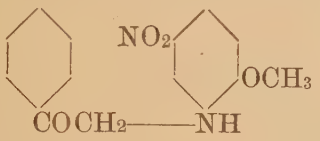
Stickstoffbestimmung:

0,1154 gr Substanz lieferten 9,7 cc N bei 11° C und 757 mm Druck.

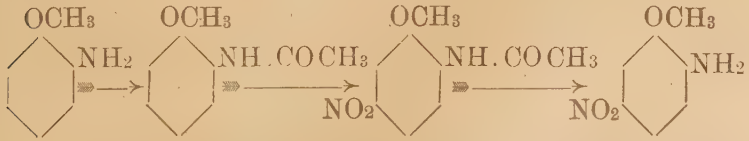
Berechnet	Gefunden:
für $C_{15}H_{14}N_2O_4$:	
9,79 % N	9,90 % N.

Andrerseits ging ich vom nitrierten o-Anisidin aus und brachte dies in Reaktion mit Phenacylbromid. So erhielt ich das

Phenacyl-m-Nitro-o-Anisidin



Zur Darstellung des m-Nitro-o-Anisidins ging ich vom o-Anisidin aus. Nach den Angaben von Mühlhäuser[1] versetzte ich 2 Moleküle o Anisidin mit 1 Mol. Essigsäureanhydrid und erhielt das bei 78° schmelzende o-Acetanisidin. Aus diesem stellte ich ebenfalls nach Mühlhäuser[2] durch Auflösen in dem fünffachen Volumen Eisessig und Zugabe von Salpetersäure vom spez. Gew. 1,35 die Nitroverbindung her, und zwar entsteht 5 Nitro-2-Acetamido-1-phenolmethyläther, welcher aus Alkohol in gelben Nadeln sich ausscheidet und bei 143° schmilzt. Aus diesem erhielt ich durch einstündiges Kochen mit Salzsäure (15 %) das m-Nitro-o-Anisidin, das einen Schmelzpunkt von 129° hat und in roten Nadeln krystallisiert. Die einzelnen Phasen, die zu seiner Darstellung führen, ergeben sich aus diesen Strukturformen:



Die Einwirkung dieses m-Nitro-o-Anisidins auf Phenacylbromid gelang mir, allerdings mit schlechter Ausbeute, in folgender Weise:

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. 207, 242.
[2]) „ „ „ „ „ 207, 243.

3,5 gr m Nitro-o-Anisidin löste ich in der eben ausreichenden Menge Alkohol, fügte dazu 2 gr Bromacetophenon in wenig Alkokol gelöst und liess 6 Stunden am Rückflusskühler kochen. Ich erhielt nur geringe Mengen eines bei 146° C schmelzenden Körpers, das identiseh ist mit dem, welcher durch Nitrieren von Phenacyl-o-Anisidin entstanden ist. Damit ist die Constitution dieses Körpers bewiesen.

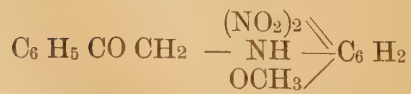
Stickstoffbestimmung:

0,2760 gr Substanz lieferten 21,2 cc N bei 11,5 ° C und 751 mm Druck.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{15}H_{14}N_2O_4$:	
9,79 % N	9,00 % N.

Durch weitere Einwirkung von Salpetersäure auf das Phenacyl-o-Anisidin erhielt ich ein Dinitroderivat, zu dessen Constitutionserklärung ich m-Nitrophenacylbromid auf m-Nitro-o-Anisidin einwirken liess, die entstehende Verbindung führte mich zu der Ansicht, dass sich die Nitrogruppen im Anisidinrest befinden, aber nicht in welcher Stellung. Das

Phenacyl-dinitro-o-Anisidin



erhielt durch Einwirkung von starker Salpetersäure ganz analog wie es bei den Dinitroverbindungen des p-Phenetidins

und p-Anisidins beschrieben ist. Es bleibt ein rotgefärbter Körper aus Alkohol, der bei 169—170 ° schmilzt.

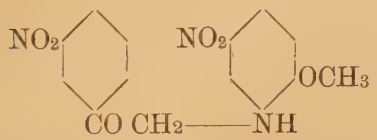
Stickstoffbestimmung:

0,2005 g Substanz lieferten 20,7 cc N bei 12° C und 759 mm Druck.

Berechnet für $C_{15}H_{13}N_3O_6$:	Gefunden:
12,60 % N	12,10 % N.

Lässt man m-Nitro-Phenacylbromid auf m Nitro-o-Anisidin einwirken, so erhält man ein Dinitroderivat, das nicht mit dem eben besprochenen identisch ist, sondern das

m-Nitro-Phenacyl-m-Nitro-o-Asinidin



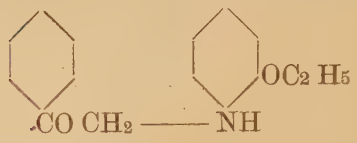
vorstellt. Es krystallisiert aus Alkohol, in welchem es schwer löslich ist, in hellroten Nadeln und schmilzt bei 94—95° C.

Stickstoffbestimmung:

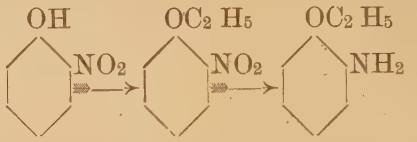
0,1110 g Substanz lieferten 12,3 cc N bei 11° C und 757 mm Druck.

Berechnet für $C_{15}H_{13}N_3O_6$:	Gefunden:
12,69 % N	13,01 % N.

Phenacyl-o-Phenetidin.



Das o-Phenetidin stellte ich mir durch Reduktion des o-Nitrophenetols[1] her und dieses letztere durch Erhitzen des o-Nitrophenolkaliums mit Bromäthyl[2] auf 140—160° C im zugeschmolzenen Rohr oder im Autoklaven:



Die Herstellung des Phenacyl-o-Phenetidins geschieht in derselben Weise, wie bei der isomeren Verbindung früher beschrieben ist.

13,7 gr o Phenetidin (Siedepunkt 229° C) wurden in einem kleinen Kölbchen mit 10 gr Phenacylbromid versetzt welches ich in 25 cc Alkohol von 96 % gelöst hatte. Die nach Verlauf von einer Stunde ausgeschiedenen Krystalle wurden, wie früher besprochen, behandelt und krystallisierten aus Alkohol in schönen gelben Formen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 93—94° C.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmungen:

I. 0,1312 g Substanz gaben 0,3615 g CO_2 und 0,0810 gr H_2O

II. 0,1800 g Substanz gaben 0,4975 g CO_2 und 0,1100 gr H_2O.

---

[1]) Förster, Journal f. prakt. Chemie 21, 343.

[2]) Groll, Journal f. prakt. Chemie 12, 207.

Stickstoffbestimmung:

0,3187 gr Substanz lieferten 17,2 cc N bei 22° C und 745 mm Druck.

Berechnet für $C_{16}H_{17}NO_2$:	Gefunden: I	II
75,29 % C	75,14 %;	75,38 % C
6,66 „ H	6,86 „;	6,69 „ H.
5,50 „ N	5,9 % N.	

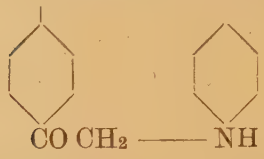
Einwirkung von p-Chloracetyl-Acetanilid auf einige Amidophenolaether.

Das p-Chloracetyl-Acetanilid (oder p-Acetylamido-chloracetophenon) stellte ich nach der Vorschrift von Johannssen[1] in folgender Weise her:

15 gr Acetanilid und 15 gr Chloracetylchlorid löste ich in 30—40 gr trocknen Schwefelkohlenstoff und trug in dieses Gemisch nach und nach 30 gr trocknes fein gepulvertes Aluminiumchlorid ein. Die Reaktion ist beendigt, wenn der Kolbeninhalt weinrot ist. Dies erzielt man am besten im Sonnenlicht; falls die Sonne nicht scheint, muss man auf dem Wasserbade solange erwärmen bis die nötige Färbung eingetreten ist. Nach beendigter Reaktion schüttelte ich den Kolbeninhalt, welcher dickflüssig geworden ist, auf Wasser und erhielt das Keton in weissen Blättchen, welche aus viel Alkohol umkrystallisiert bei 210—211° schmelzen.

[1]) Dissertation Rostock, 1898.

p-Acetamidophenacyl-p-Phenetidin



4 gr p-Phenetidin löste ich in 15 gr Alkohol und gab dazu eine Lösung von 2 gr p-Chloracetylacetanilid in 10 gr Alkohol. Erst nach einstündigem Kochen trat eine Reaktion ein. Es schieden sich goldgelbe Blättchen des p-Acetamidophenacyl-p-Phenetidins aus, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 173—174° C schmelzen.

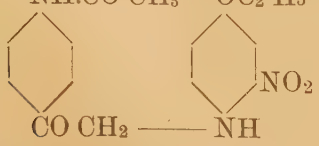
Stickstoffbestimmung:

0,1475 g Substanz lieferten 12,0 cc N bei 16° C und 762 mm Druck.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{18}H_{20}N_2O_3$:	
9,10 % N	9,41 % N.

Salpetersäure wirkt auf diese Verbindung ganz ähnlich ein, wie auf die vorherbeschriebenen Phenacylverbindungen. Ich erhielt auch hier ein Mononitroprodukt, in welchem ich die Nitrogruppe als in o-Stellung zur Amidogruppe des Phenetidins stehend annahm. So erhielt ich das

p-Acetamidophenacyl-o-Nitro-p-Phenetidin



indem ich das p-Chloracetylacetanilid in Aether löste und starke Salpetersäure zutropfen liess, wie es bei der Dar-

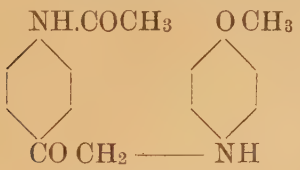
stellung der Nitroverbindungen öfter beschrieben ist. Der Körper schmilzt bei 209—210° und ist in Alkohol und Aether löslich.

Stickstoffbestimmung:

0,2127 gr Substanz lieferten 21,2 cc N bei 16° C und 762 mm Druck.

Berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O_5$:	Gefunden:
11,77 % N	11,51 % N.

p-Acetamidophenacyl-p-Anisidin



bildete sich beim Kochen von 3,5 gr p-Anisidin und 2,25 gr p-Chloracetylacetanilid in 25 gr Alkohol (96 %) in hellgelben Krystallen. Aus einer Mischung von Alkohol und Aether schieden sich goldglänzende Nadeln dieser Verbindung aus, welche bei 171—172° schmelzen.

Stickstoffbestimmung:

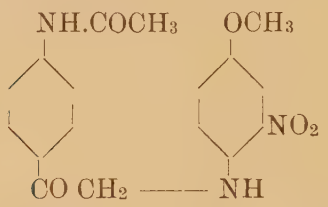
0,1582 g Substanz lieferten 12,8 cc N bei 16° C und 762 mm Druck.

Berechnet für $C_{17}H_{18}N_2O_3$:	Gefunden:
9,39 % N	9,35 % N.

Durch Einwirkung von Salpetersäure auf dieses Condensationsprodukt erhielt ich eine Mononitroverbindung,

welche aus Alkohol in roten Nadeln sich ausschied und bei 183—184° C schmolz. Dieses

p-Acetamidophenacyl-o-Nitro-p-Anisidin



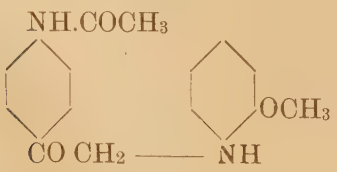
löst sich in Alkohol, Chloroform und Aether.

Stickstoffbestimmung:

0,1520 g Substanz lieferten 15,8 cc N bei 16° C und 760 mm Druck.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{17}H_{17}N_3O_5$	
12,25 % N	12,00 % N.

p-Acetamidophenacyl-o-Anisidin



wurde ganz analog aus dem o-Anisidin und dem p-Chloracetyl-Acetanilid dargestellt. Dasselbe schmilzt bei 177 bis 178° C und scheidet sich aus Alkohol oder Aether in radialstrahligen Aggregaten ab von hellgelber Farbe.

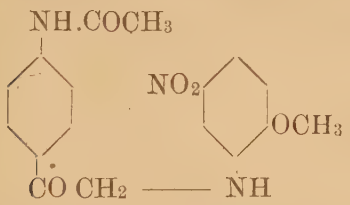
Stickstoffbestimmung:

0,0988 g Substanz lieferten 8,0 cc N bei 12° C und 750 mm Druck.

Berechnet für $C_{17}H_{18}N_2O_3$:	Gefunden:
9,39 % N	9,50 % N.

Die entsprechende, ebenfalls durch Einwirkung von starker Salpetersäure auf die ätherische Lösung der Base dargestellte Nitroverbindung, das

p-Acetamidophenacyl-m-Nitro-o-Asinidin



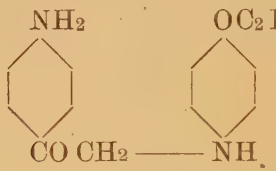
war stets braun gefärbt und schmolz bei 96—97° C. Es trat starke Verharzung bei der Nitrierung ein, so dass stimmende Analysen nicht erzielt werden konnten.

Da aus dem p-Chloracetyl-Acetanilid die Acetylgruppe durch Kochen mit Salzsäure sehr leicht abgespaltet werden kann, versuchte ich aus den eben beschriebenen Condensationsprodukten durch Abspalten der Acetylgruppe analoge Körper zu erhalten, wie ich sie durch Einwirkung von p-Amidochloracetophenon auf Phenetidine und Anisidine erhielt, welche im Folgenden beschrieben werden sollen. Leider gelang mir diese Abspaltung bei keinem Produkt. Es trat stets Verharzung ein.

Einwirkung von p-Amidochloracetophenon auf einige Amidophenolaether.

Durch Kochen des p-Chloracetyl-Acetanilids mit Salzsäure, 20 Minuten lang, wurde nach den Angaben von Johannssen[1] das in schön gelben Krystallen sich ausscheidende, bei 147—148° schmelzende p-Amidochloracetophenon erhalten. Die Condensationsversuche mit diesem Halogenketon führten nur beim p-Phenetidin zu schön krystallisierenden Verbindungen. Beim o und p-Anisidin erhielt ich geringe Ausbeuten, dass ich nur so den Schmelzpunkt bestimmen konnte.

p-Amidophenacyl-p-Phenetidin



stellte ich mir her, indem ich 1,25 gr des p-Amidochloracetophenon in 5 gr Alkohol löste und ca. 1 Stunde mit 1,4 gr p-Phenetidin kochte. Aus der Flüssigkeit schieden sich Krystalle aus, welche, wie bereits beschrieben, gereinigt und aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Ich erhielt goldgelbe Blättchen, welche sehr leicht sind und bei 77—78° schmelzen.

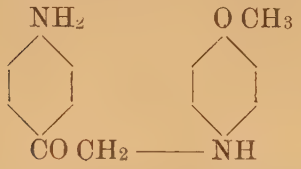
Stickstoffbestimmung:

0,0725 g Substanz lieferten 6,7 cc N bei 16° C und 758 mm Druck.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{15}H_{16}N_2O_2$	
10,94 % N.	10,61 % N.

[1]) Dissertation Rostock. 1898.

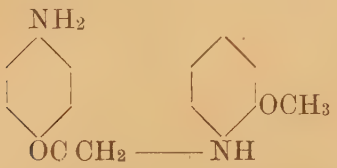
p-Amidophenacyl-p-Anisidin



konnte ich leider nicht analysenrein erhalten. Der entstandene Körper schmolz bei 140—141° C. Anfangs trat beim Zusammenbringen des p-Amidochloracetophenons mit dem p-Anisidin gar keine Reaktion ein.

Ich erhitzte deshalb in alkoholischer Lösung zum Kochen und gelangte auch so zu keinem positiven Resultate. Dieselben Beobachtungen machte ich bei dem

p-Amidophenacyl o-Anisidin



welches durch Einwirkung von o-Anisidin auf p-Amidochloracetophenon entstehen musste. Ich erhielt allerdings einen Körper, welcher bei 135—136° schmolz, jedoch nicht rein war.

Einwirkung von Phenacylbromid auf Amidoketone.

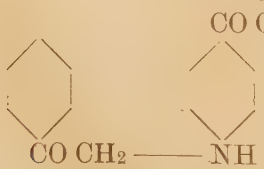
Da der Eintritt der Acetamid — noch mehr derjenige der Amidgruppe störend auf die Reaktion wirkt, wenn

diese Gruppen in das Phenetidin resp. Anisidin eintreten, wurden von mir Versuche angestellt, mit den Amidoketonen, indem ich diese auf Phenacylbromid und Nitrophenacylbromid einwirken liess.

Zu dem Zwecke stellte ich mir das Amidoacetphenon in folgender Weise her:

10 gr Acetanilid und 25 gr Acetylbromid löste ich in 30 g trocknen Schwefelkohlenstoff und versetzte die Lösung nach und nach mit 35 gr trocknem wasserfreiem Aluminiumchlorid, das vorher fein gepulvert sein muss. Sodann erwärmte ich auf dem Wasserbade, bis der Schwefelkohlenstoff fast vollständig verflüchtigt ist. Die Reaktionsmasse hat sich tiefrot gefärbt; hieran erkennt man das Ende der Reaktion. Durch Eingiessen des Reaktionsproduktes in Wasser erhielt ich fast quantitativ das p-Acetamido-Amidoacetophenon in roten Tröpfchen, die nach kurzer Zeit fest wurden. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol bekam ich rote starke Krystalle, welche bei 166—167° schmolzen. Durch 20 Minuten langes Kochen des p-Acetamidoacetophenons mit 15%iger Salzsäure, bildete sich die salzsaure Lösung des p Amidoacetophenons, aus welcher ich durch Neutralisieren mit Sodalösung (1 : 1) das p-Amidoacetophenon in roten Flocken abscheiden konnte. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmelzen die sich ausscheidenden Nadeln bei 95—96° C.

Phenacyl-p-Amidoacetophenon



3 gr Amidoacetophenon löste ich in wenig Alkohol (10 gr) und fügte dazu eine Lösung von 2 gr Phenacyl-

bromid in 5 gr Alkohol. Die Reaktion begann sofort; denn nach einiger Zeit bildeten sich bereits Krystalle, welche schliesslich die ganze Flüssigkeit durchsetzten. Nach dem Auswaschen, Umkrystallisieren u. s. w. erhielt ich hellgelbe, bei 195—196° C schmelzende Krystalle des Condensationsproduktes.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

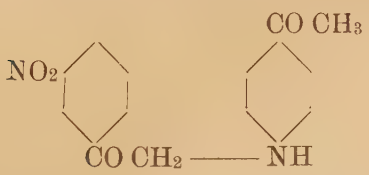
0,2115 g Substanz gaben 0,5863 g CO_2 und 0,11306 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1735 g Substanz lieferten 8,0 cc Stickstoff bei 13° C und 759 mm Druck.

Berechnet für $C_{16}H_{15}NO_2$:	Gefunden:
75,89 % C	75,61 % C
5,93 „ H	6,41 „ H
5,53 „ N	5,38 „ N.

m-Nitro-Phenacyl-p-Amidoacetophenon



entsteht durch Einwirkung von m-Nitro-Phenacylbromid auf Amidoacetophenon in alkoholischer Lösung nach einhalbstündigem Kochen. Dasselbe schmilzt bei 205—206° und scheidet sich aus Alkohol in goldgelben Krystallen ab. In Alkohol, Aether und Benzol ist die Verbindung leicht löslich.

Stickstoffbestimmung:

0,2221 g Substanz lieferten 18,1 cc N bei 13,5 C und 767 mm Druck.

Berechnet für $C_{16}H_{14}N_2O_4$:	Gefunden:
9,40 % N	9,62 % N.

Salpetersäure wirkt auf diese beiden Verbindungen schlecht ein. Es gelang mir zunächst nicht, aus dem Phenacyl-p-Amidoacetophenon ein Nitroderivat zu erhalten. Die Salpetersäure wirkt wohl ein, aber die Produkte sind ganz und gar verharzt. Auch die Versuche, die ich nach den verschiedenen Nitrierungsmethoden anstellte, aus dem m-Nitro-Phenacyl-p-Amidoacetophenon ein Dinitroderivat darzustellen schlug fehl.

Einwirkung von Chloracetylchlorid auf einige secundäre Acidylamine.

Chloracetyl-Acetdiphenylamin

$$N(CO\,CH_3)<\begin{matrix}C_6\,H_5\\ C_6\,H_4 - CO\,CH_2\,Cl.\end{matrix}$$

Aus dem käuflichen Diphenylamin (F. P. 54°) stellte ich mir das Diphenylacetamid her, indem ich das erstere zwei Stunden mit Essigsäureanhydrid erhitzte.

10 gr dieser Substanz und 12,5 gr Chloracetylchlorid löste ich in 35 gr absolut trockenen Schwefel-Kohlenstoff in einem mit Steigrohr versehenen Erlenmeyerkolben. Ohne zu erwärmen gab ich nach und nach 35 gr wasserfreies fein gepulvertes Aluminiumchlorid zu. Nach jedem Eintragen findet eine sehr lebhafte Reaktion statt. Infolgedessen färbt sich das Reaktionsgemisch bald rot. Anfangs ist dasselbe gelblich grün. Die Schnelligkeit, mit welcher dieser Farbenumschlag eintritt, richtet sich ganz nach der Güte des Aluminiumchlorid. Ist die Farbe der schwer beweglichen Flüssigkeit noch gelb, so musste ich zwecks Beendigung der Reaktion auf dem Wasserbade erwärmen. In kurzer Zeit tritt dann gewöhnlich die Rotfärbung ein. Um eine allzu starke Reaktion beim Aufgiessen auf Wasser zu vermeiden, nimmt man am besten feine Eisstückchen, da die Zersetzung der Reaktionsmasse dann langsamer vor sich geht. Es scheidet sich das Chloracetylacetdiphenylamin in dunkelgrau oft auch rein weiss

ab. Aus Alkohol, worin dasselbe schwer löslich ist, erhielt ich weisse feine Kryställchen, welche bei 160—161 ^{0} schmolzen.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,2232 g Substanz gaben 0,5450 g CO_2 und 0,1064 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,2109 gr Substanz lieferten 6,0 cc N bei 13,5^0 C und 767 mm Druck.

Chlorbestimmung:

0,3760 gr Substanz gaben 0,1892 gr Ag Cl.

Berechnet für $C_{16}H_{14}NO_2Cl$:	Gefunden:
66,78 % C	66,59 % C
4,86 „ H	5,29 „ H
4,86 „ N	5,11 „ N
12,35 „ Cl	12,44 „ Cl.

Um aus dem Chloracetylacetdiphenylamin die Acetylgruppe abzuspalten, wurden verschiedene Versuche angestellt.

Da das Diphenylacetamin durch Erhitzen mit Salzsäure (39%) im geschlossenen Rohr das salzsaure Diphenylamin unter Abspaltung von Essigsäure liefert, welches sich mit Wasser allerdings sofort zersetzt zu Diphenylamin und Salzsäure, stellte ich einen ganz analogen Versuch mit dem Chloracetyl-acetdiphenylamin in folgender Weise an, da Kochen mit der stärksten Säure selbst nach langer Zeit zu keinem Resultat geführt hatte.

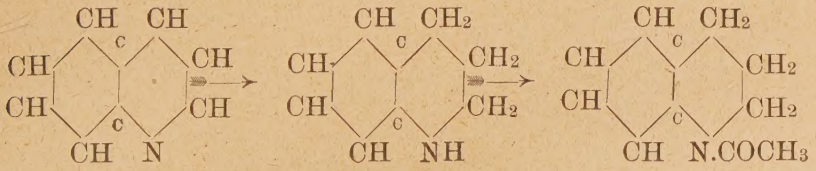
1 gr Chloracetyl-acetdiphenylamin erhitzte ich mit 10 gr starker Salzsäure 12 Stunden auf 100^0 und in einer andern Glasröhre 1 gr Diphenylacetamid ebenfalls mit 10 gr derselben Säure die gleiche Zeit und auf dieselbe

Temperatur. Während das letztere quantitative Ausbeute von Diphenylamin gab, verharzte das Chloracetyl-acetdiphenylamin vollkommen. Bei dieser Reaktion hätte man annehmen können, dass sich ein Acridinderivat gebildet hätte. Dies war jedoch nicht der Fall, wie die Analysen beweisen.

Chloracetyl-Acettetrahydrochinolin

$$C_9H_9 \begin{cases} N.CO\,CH_3 \\ CO\,CH_2\,Cl \end{cases}$$

Aus dem synthetischen Chinolin stellte ich durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure das Tetrahydrochinolin dar, welches bei 244—246° siedet. Aus diesem bereitete ich durch dreistündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid das bei 295° siedende Acettetrahydrochinolin.



7,5 gr Acetetrahydrochinolin und 15,0 gr Chloracetylchlorid löste ich in 30—35 g trocknen Schwefelkohlenstoff zu einer klaren schwach gelb gefärbten Flüssigkeit und gab nach und nach 30 gr wasserfreies Aluminiumchlorid hinzu. Schon nach Zugabe des ersten Aluminiumchlorids färbt sich die Flüssigkeit dunkelgelb und es bilden sich in derselben 2 Schichten, ein Merkmal, dass die Reaktion

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 12, 1481.
[2]) „ „ „ „ „ 13, 2400.

begonnen. Erwärmen ist hier nicht nötig, da dann oft harzige Nebenprodukte die Ausbeute verringern. Im übrigen ist das weitere Verfahren genau so wie beim Chloracetyl-Acetdiphenylamin beschrieben. Das Chloracetyl-Acettetrahydrochinolin ist in Alkohol und Aether leicht löslich, krystallisiert in weissen Nadeln und schmilzt bei 120—121° C.

Analyse:

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,1990 g Substanz gaben 0,4542 g CO_2 und 0,1131 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1095 g Substanz lieferten 5,0 cc N bei 12° C und 750 mm Druck.

Chlorbestimmung:

0,2040 g Substanz gaben 0,1165 g Ag Cl.

Berechnet für $C_{13}H_{14}NO_2Cl$:	Gefunden:
62,11 % C	62,33 % C
5,64 „ H	6,21 „ H
5,64 „ N	5,31 „ N
14,12 „ Cl	14,01 „ Cl.

Da Chinolin bei der Oxydation von Tetrahydrochinolin entsteht, hoffte ich durch Oxdation des Chloracetyl-Acettetrahydrochinolins eine Chinolinsäure, um durch diese die Stelle zu bestimmen, wo die Chloracetylgruppe eingetreten sei, unter geeigneten Bedingungen zu erhalten Leider schlugen alle angestellten Versuche fehl.

Vorliegende Arbeit wurde z. T. auf Veranlassung des Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. Staedel während des Wintersemesters 1895/96 und Sommersemesters 1896 als Diplomarbeit im Laboratorium der Grossherzoglichen Technischen Hochschule zu Darmstadt, zum grösseren Teil aber im chemischen Laboratorium der Universität Rostock vom Sommersemester 1899 bis Wintersemester 1899/1900 auf Anregung des Herrn Dr. Kunckell ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. W. Staedel, Herrn Prof. Dr. A. Michaelis und Herrn Dr. F. Kunckell meinen herzlichsten Dank auszusprechen für das mir während meines Studiums bewiesene Wohlwollen und für das grosse Interesse, welches dieselben meiner Arbeit entgegengebracht haben.